

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 728 462

②1 N° d'enregistrement national :

94 15384

⑤1 Int Cl⁸ : A 61 K 9/14

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 21.12.94.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 28.06.96 Bulletin 96/26.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Ce document n'a pas été
établi à la date de publication de la demande.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : CHICOURI MARCEL — FR et
CHICOURI ISABELLE — FR.

⑦2 Inventeur(s) :

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : GEFIB.

⑤4 NOUVELLES COMPOSITIONS LAXATIVES ET LEUR PROCEDE D'OBTENTION.

⑤7 L'invention se rapporte au domaine de la chimie théra-
peutique et plus particulièrement à la réalisation de nouvel-
les formulations pharmaceutiques.

Elle a précisément pour objet de nouvelles compositions
pharmaceutiques formées d'un laxatif de lest et d'un laxatif
lubrifiant dans lesquelles le laxatif de lest est une prépara-
tion à base de fibres de cotylédons de soja et le laxatif lu-
brifiant est une préparation sèche pulvérulente à base de
paraffine liquide dispersée sous forme de microsphères, en
association ou en mélange avec un ou des excipients, des
diluants ou des supports inertes, pharmacologiquement
compatibles.

Les compositions selon l'invention sont destinées au trai-
tement de la constipation.

FR 2 728 462 - A1



NOUVELLES COMPOSITIONS LAXATIVES ET LEUR PROCEDE D'OBTENTION

5 La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus particulièrement à la réalisation de nouvelles formulations pharmaceutiques.

Elle a plus précisément pour objet des compositions pharmaceutiques à action laxative formées d'un laxatif de lest (bulk) et d'un laxatif lubrifiant.

10

Elle concerne spécifiquement de nouvelles compositions pharmaceutiques dans lesquelles le laxatif de lest est une préparation à base de fibres de cotylédons de soja et le laxatif lubrifiant est une préparation sèche pulvérulente à base de paraffine liquide dispersée sous forme de microsphères, en association ou en mélange avec
15 un ou des excipients, des diluants ou supports inertes, pharmacologiquement-compatibles.

On connaît l'intérêt de la fibre de cotylédons de soja dans le traitement ou dans la régulation de fonctionnement du transit intestinal. Les fibres de cotylédons de soja
20 contiennent un pourcentage relativement important de fibres diététiques solubles dans l'eau, formé de polysaccharides acides apparentés à la pectine et d'arabinogalactannes neutres. Les fibres de cotylédons de soja étant formées pour environ de 75% de fibres diététiques, de ce fait, la fraction insoluble de ces fibres varie selon les méthodes d'analyse entre 55 et 70% du poids total.

25

En conséquence, les fibres de cotylédons de soja ont des fonctions physiologiques multiples et, en particulier, un effet direct sur le tube digestif en régulant l'utilisation des aliments et sur le fonctionnement de l'intestin en améliorant la teneur en humidité du bol alimentaire. En outre, les études cliniques ont montré que les
30 préparations à base de fibres de cotylédons de soja augmentaient d'une manière importante le poids du bol fécal et normalisaient la teneur en humidité de ce bol fécal ainsi que le temps de transit.

Cependant, les effets bénéfiques des fibres de cotylédons de soja ne sont atteintes que par administration journalière de 13 à 60 g de préparation. Ceci pose un problème sérieux d'absorption et de tolérance, notamment en raison du caractère fermentescible dans l'intestin d'une telle préparation.

5

Comme cela a été décrit par G.S LO dans "New Development in Dietary Fiber" p.49, l'intérêt d'une fraction soluble importante des fibres diététiques comme celles de soja est d'augmenter la viscosité dans l'estomac, comme le font la pectine et les gommes. Au contraire, les sources de fibres insolubles purement celluloses n'ont ces effets que d'une manière très limitée, mais concourent à un effet laxatif en diminuant le temps de transit et en augmentant le volume du bol fécal. Cependant, les fibres celluloses (hemi-celluloses, α -celluloses) donnent naissance à des acides gras volatils et à différents produits hydrocarbonés, ce qui affecte sensiblement et défavorablement les réponses physiologiques à l'administration des fibres celluloses diététiques.

10

C'est pourquoi il s'est avéré utile d'associer aux fibres de cotylédons de soja une proportion significative d'un laxatif lubrifiant qui accélère encore le transit intestinal et limite ainsi le risque de fermentation dans le colon, et qui augmente l'effet laxatif des fibres de cotylédons de soja.

15

Le laxatif lubrifiant le plus approprié est la paraffine liquide, également dénommée huile de paraffine, et son mode de présentation le plus adéquat est la présentation sous forme de microsphères, éventuellement enrobées, pour former une présentation pulvérulente, parfaitement fluide et se mélangeant bien, sans demixage aux fibres de cotylédons de soja.

20

Ces microsphères sont assez dures pour former une poudre parfaitement sèche et qui ne laisse pas d'huile de paraffine suinter à travers l'enveloppe externe. Ces microsphères peuvent, de ce fait, être mélangées à la poudre de fibres de cotylédons de soja également sous forme pulvérulente et former une poudre tout à fait homogène.

25

30

Ce mélange peut, ensuite, être additionné d'excipients inertes tels que lactose, mannitol, phosphate tricalcique, carbonate de magnésium, silice colloïdale, citrate de sodium ou phosphate de sodium. La poudre ainsi formée peut également être additionnée d'agents de sapidité comme l'inositol ou le sorbitol, d'agents édulcorants
5 comme la saccharine ou l'aspartame, d'agents d'aromatisation comme la vanilline, l'éthylvanilline, le furanéol ou le linalylthiol, d'agents de conservation tels que l'acide sorbique ou un sorbate de métal alcalin, l'acide ascorbique ou l'ascorbate de sodium.

10 Le mélange pulvérulent est réparti en doses unitaires ou bien conservé en vrac dans des flacons de verre. Il est destiné à être versé dans un volume déterminé d'eau dans laquelle la poudre de fibres de soja gonfle en formant un mucilage qui englobe les microsphères d'huile de paraffine. On obtient ainsi, une émulsion fluide parfaitement agréable au goût, facilement ingérable et d'une efficacité incomparable.

15

En effet, les effets propres à chacun des constituants laxatifs des compositions selon l'invention, non seulement s'additionnent mais, en outre, se renforcent réciproquement avec une véritable synergie. Il ressort des études cliniques effectuées avec les compositions selon l'invention par rapport à la poudre de fibres
20 de soja seule, que l'action de charge de la fibre de soja est considérablement renforcée et facilitée, par l'adjonction d'un laxatif lubrifiant.

En outre, l'utilisation de l'huile de paraffine sous forme de microsphères évite le suintement de l'huile et les troubles digestifs désagréables qui en résultent. La
25 tolérance du mélange est excellente, l'acceptabilité est sans aucune mesure avec celle de chacun des composants actifs pris isolément (préparation fine obtenue par broyage des cotylédons de soja ou d'huile de paraffine liquide dispersée dans un gel de carboxyméthylcellulose).

30 Dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention, le rapport pondéral entre la poudre de fibres de soja et les microsphères d'huile de paraffine varie de 10 parties de fibres de soja pour 1 partie en poids d'huile de paraffine à 2 parties de fibres de soja pour 10 parties en poids d'huile de paraffine. Les proportions

préférées varient de 4 parties de fibres de soja pour 1 partie d'huile de paraffine en microsphères à 1 partie de fibres de soja pour 2 parties d'huile de paraffine.

De préférence, les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont présentées sous forme de sachets de poudre ou de paquets de poudre, renfermant de 4 à 10 g de mélange.

Une composition particulièrement préférée est celle qui renferme des fibres de cotylédons de soja et les microsphères d'huile de paraffine à parties égales. L'unité d'administration préférée est celle qui renferme 6 à 7 g du mélange de principes actifs dans un sachet en polyéthylène recouvert d'une feuille d'aluminium. Le mélange selon l'invention peut également être réparti dans des flacons en verre bien bouchés et l'administration du mélange se fera sous forme de cuillerées à café avec 50 à 100 ml d'eau.

15

La posologie est d'un ou deux sachets par jour, pendant une durée qui n'excède pas cinq jours.

Pour des raisons de facilité de mélange, il s'est avéré être avantageux d'incorporer à la poudre de cotylédons de soja de soja, une alcoyl cellulose qui contribue à améliorer les propriétés physiques de la poudre de cotylédons de soja.

Parmi les alcoyl celluloses, on utilise de préférence, la méthylcellulose, l'éthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose ou l'hydroxypropylcellulose. Le mélange alcoylcellulose/poudre de cotylédons de soja s'effectue en pulvérisant sur la poudre de cotylédons de soja une solution d'alcoylcellulose dans un alcanol puis en séchant le mélange ainsi formé dans un séchoir à lit fluidisé ou dans une étuve à circulation d'air forcée puis à broyer la masse ainsi obtenue et à la tamiser.

D'une manière préférée, l'alcoylcellulose est une éthylcellulose et, en particulier, une éthylcellulose ayant de 42 à 49% de groupes éthoxy, soluble dans les alcanols inférieurs. Pour l'imbibition de la poudre de cotylédons de soja, on utilise de préférence une solution d'éthylcellulose dans l'isopropanol à une concentration

allant de 40 à 50%. La solution d'éthylcellulose dans l'alcanol peut ensuite être diluée avec une quantité appropriée d'eau pour améliorer les qualités d'adhésivité du mélange.

- 5 La quantité d'eau incorporée à la solution alcanolique peut varier de 14 à 70% de la quantité d'alcanol mis en jeu.

Les fibres de cotylédons de soja de soja broyées, ainsi enrobées et tamisées, présentent une grande fluidité qui permet leur incorporation aux microsphères de paraffine liquide sans risque de demixion et surtout, avec l'assurance que le
10 mélange sera tout à fait homogène et se conservera parfaitement.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont des médicaments précieux pour traiter la constipation, surtout chez les personnes âgées, les personnes alitées,
15 les femmes gestantes, les accouchées ou les sujets qui doivent faire l'objet d'une intervention chirurgicale abdominale ou d'un cliché radiologique intestinal.

L'invention concerne également un procédé d'obtention des compositions laxatives selon l'invention qui consiste en ce que l'on réalise, dans un premier temps, une
20 poudre de cotylédons de sojas de soja par broyage des cotylédons puis séparation des téguments, pulvérisation très fine du tégument suivie d'un tamisage rotatif, puis incorpore cette poudre très fine (Hull) aux microsphères d'huile de paraffine jusqu'à obtention d'un mélange homogène et tamisage final du mélange que l'on dilue avec un excipient inerte puis édulcore et/ou aromatise, si désiré, et répartit en prise
25 unitaire.

Les exemples suivants illustrent l'invention, ils ne la limitent en aucune façon :

EXEMPLE I

30 Sachets de 6,6 g du mélange

On réalise au préalable, une poudre de cotylédons de soja en faisant sécher, après récolte, lesdits cotylédons jusqu'à ce que les téguments se plissent. Après battage et

vannage, les téguments sont criblés sur un tamis à alvéoles. Les téguments sont séparés par des criblages successifs (6 ou 7) à travers des broyeurs à boulets puis calibrés par passage sur un tamis.

- 5 La poudre tamisée, formée des broyats successifs de téguments, est ensuite pulvérisée à l'aide d'un broyeur à fléaux (Promill) couplé à un cône de réception suivi d'un tamiseur rotatif équipé d'un tamis de maille de 400 µm.

25 kg de la poudre de cotylédons de soja ainsi préparée sont ensuite mélangés avec 28 kg de microsphères d'huile de paraffine jusqu'à obtention d'un mélange homogène. La poudre est tamisée sur un tamis 200 et le mélange très fluide est
10 édulcoré avec 0,100 g de saccharinate de calcium et 0,200 g d'essence d'orange.

Le mélange est ensuite réparti en sachets de 6,6 g environ, renfermant le mélange en proportions égales de poudre de cotylédons de soja et d'huile de paraffine.

Préparation de microsphères d'huile de paraffine

- 15 On prépare à froid 100 ml d'une solution de gélatine à 5% dans un récipient muni d'un dispositif d'agitation mécanique puissant. On ajoute à cette solution, par petites portions, 120,50 g d'huile de paraffine et on maintient l'agitation jusqu'à obtention d'une émulsion fine. On réalise la coacervation des gouttelettes de gélatine par
20 addition d'une solution de sulfate d'ammonium à 25%. On filtre pour séparer l'excès de phase huileuse qui n'a pas été incluse dans la gélatine et la solution saline. Les microsphères sont mises ensuite en suspension dans une solution de formol à 40%, pendant 30 minutes sous forte agitation, puis séparées et séchées en étuve à une température inférieure à 40°. Les microsphères se présentent sous forme de petits grains aisément fluides, de faible odeur et incolores. Ils sont ensuite mélangés avec
25 10% de lactose et 1% de talc pour améliorer leur fluidité.

EXEMPLE II

Sachets à 10 g de mélange

- 30 On mélange 400 g de poudre de cotylédons de soja de soja obtenue comme à l'exemple I avec 250 g de microsphères d'huile de paraffine jusqu'à parfaite homogénéité. Le mélange est additionné de 60 g de phosphate tricalcique et de 40 g de silice colloïdale (tamis 200). Le mélange est ensuite réparti en sachets de 10 g.

REVENDEICATIONS

- 1°-Nouvelles compositions pharmaceutiques formées d'un laxatif de lest et d'un laxatif lubrifiant dans lesquelles le laxatif de lest est une préparation à base de fibres de cotylédons de soja et le laxatif lubrifiant est une préparation sèche pulvérulente à base de paraffine liquide dispersée sous forme de microsphères, en association ou en mélange avec un ou des excipients, des diluants ou des supports inertes pharmacologiquement-compatibles.
- 2°-Compositions selon la revendication 1° dans laquelle le rapport pondéral entre la poudre de fibres de soja et les microsphères d'huile de paraffine varie de 10 parties de fibres de soja pour 1 partie en poids d'huile de paraffine à 2 parties de fibres de soja pour 10 parties en poids d'huile de paraffine.
- 3°-Compositions selon la revendication 1° ou la revendication 2° dans lesquelles le rapport des fibres de soja à l'huile de paraffine varient de 4 parties de fibres de soja pour 1 partie d'huile de paraffine en microsphères à 1 partie de fibres de soja pour 2 parties d'huile de paraffine.
- 4°-Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 3° dans laquelle on incorpore au mélange de principes actifs, une alcoylcellulose.
- 5°-Composition pharmaceutique selon la revendication 4° dans laquelle l'alcoylcellulose est la méthylcellulose, l'éthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose ou l'hydroxypropylcellulose.
- 6°-Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 5° dans laquelle on ajoute aux principes actifs un excipient inerte et/ou un agent de sapidité et/ou un agent édulcorant et/ou un agent d'aromatisation et/ou un agent de conservation.

7°-Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 6° présentée sous forme d'un sachet de 4 à 10 g de mélange de principes actifs par prise unitaire.

- 5 8°-Procédé d'obtention des compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 1 à 7° qui consiste en ce que l'on réalise dans un premier temps une poudre de cotylédons de soja par broyage desdits cotylédons puis séparation des téguments, pulvérisation des téguments et incorporation de cette poudre aux microsphères d'huile de paraffine jusqu'à obtention d'un mélange homogène et
- 10 tamisage final du mélange que l'on dilue avec un excipient inerte puis édulcore et/ou aromatise si désiré et répartit en prise unitaire.